

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction)

2.133.024

(21) N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.12107

(15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

(22) Date de dépôt 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.
Date de la décision de délivrance 30 octobre 1972.
Publication de la délivrance B.O.P.I. - «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés nicotiniques du probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

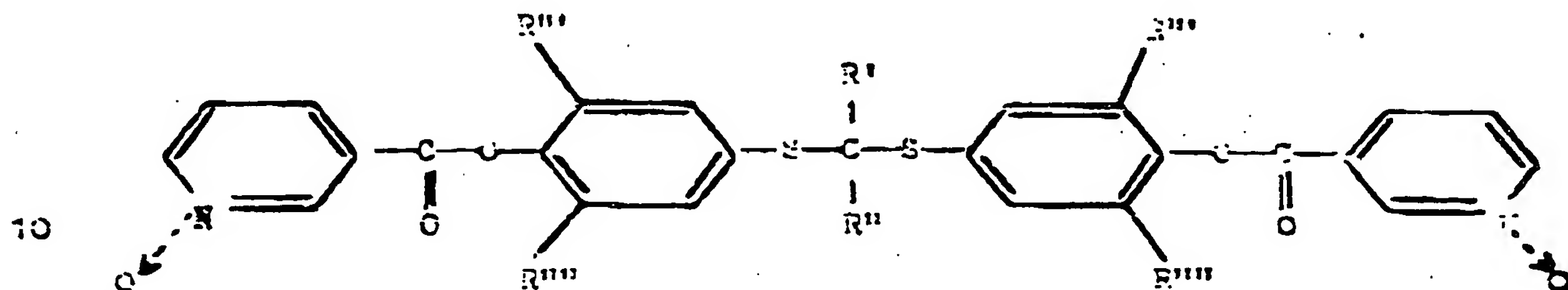
71 12107

1

2133024

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis (hydroxy-4-phénylthio) alcools.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-dessous :

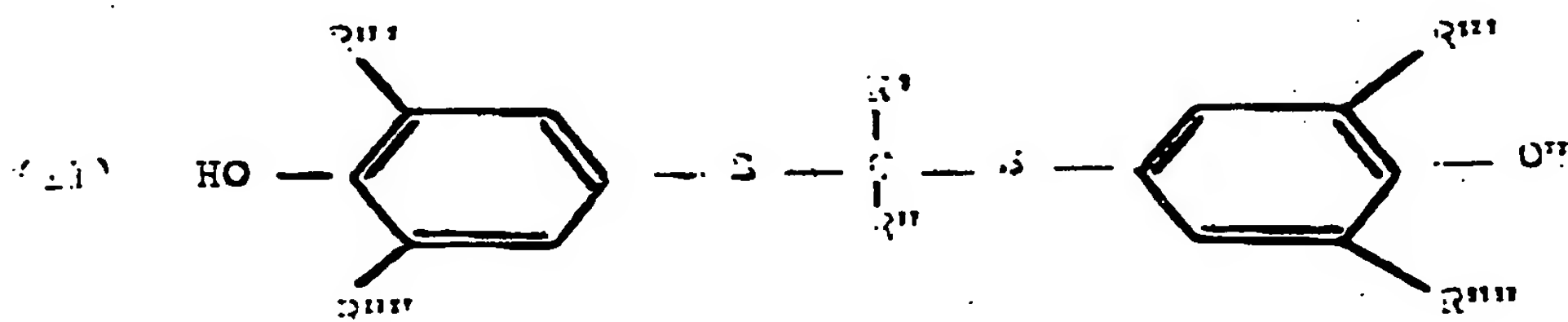


Dans cette formule, la fonction R-oxyle est facultative;
 R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;
 R'' représente un reste méthyle ou éthyle;
 15 R''' représente un reste tertio-butyle ou tertio-pentyle;
 R''' représente un reste alcool quelconque.

Ces composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypotenseurielles et hypolipémiques.

L'invention vise à des procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son dérivé sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcool de formule générale II suivante :



25 Dans laquelle R', R'', R''', R''' sont tels qu'ils ont été définis précédemment.

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou sur support, ce qui par exemple, un hydrocarbure, un éther-cyrique, un nitrocycle aromatisé, un N,N-dialcylamide ou leurs mélanges. On opérera, à une température supérieure à celle de l'équilibre de la réaction, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On opérera, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'halogène ou l'anhydride dans la réaction la dite base pouvant être

par exemple, un hydrosulfure ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté ou sulfuré, ces derniers sont utilisés en partie ou en totalité de solvant des réactifs et produits. On peut aussi utiliser des sels métalliques appropriés des acides des sulfonamides ou des phosphates alcalins.

Exemple 1

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

200 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinyle par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyc de nicotinyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl 3,5 phénylthio)-2,2 hexane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107

3

2133024

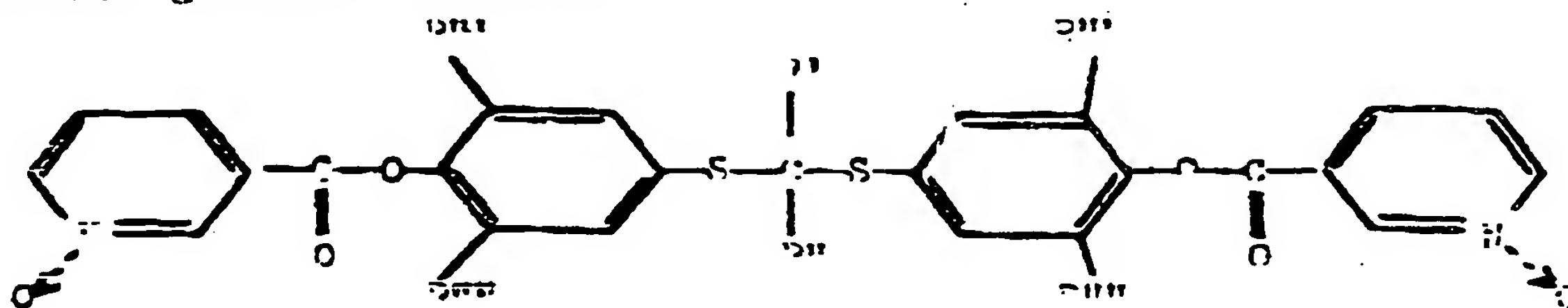
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 terticbutyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale 1 suivante :



10 dans laquelle la fonction R-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoyle linéar ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoyle linéar;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(R-oxy nicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2

propane

Bis(R-oxy nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1

40 éthane

71 12107

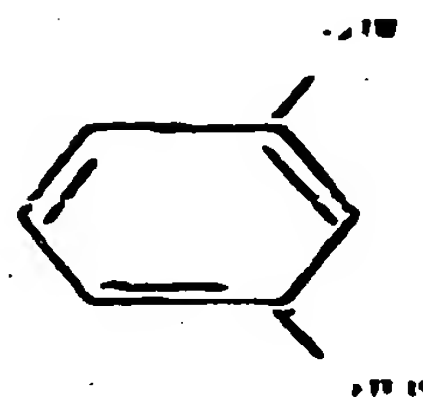
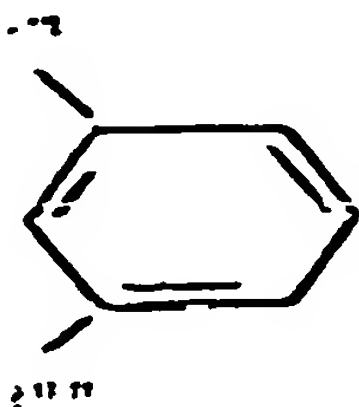
5

2133024

bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule I (1-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

3°. Procédé de synthèse consistant dans l'action d'un halo-alcane ou
d'un halo-alcane sur le bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule II
ou sur le bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule II

10



dans laquelle R', R'', R''', R''' sont ceux qui ont été dit dans la première
revendication.

4°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence
dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire
ou d'une amine tertiaire.

5°. Procédé conforme à la revendication 6 caractérisé par l'emploi d'un
dérivé alcoolique du bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule II.

20